

Б.В. Сорокин, д.м.н., профессор, кафедра онкологии Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Химиотерапия колоректального рака

Колоректальный рак (КРР) наряду с раком легких и молочной железы является одной из ведущих локализаций в структуре злокачественных эпителиальных опухолей. Количество новых случаев КРР стремительно растет: так, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. было зарегистрировано 1,2 млн случаев этого заболевания, что составляет 15% от общего количества случаев онкопатологии.

КРР с показателем 639 тыс. случаев смерти в год занимает 3-е место в структуре онкологической смертности после рака легких и рака желудка – ежегодно 803 тыс. и 1,3 млн летальных исходов соответственно (С.Ж. van de Velde, 2011). Ранняя диагностика – единственный путь снижения смертности от КРР в настоящее время. Однако доля пациентов с I стадией (UICC) составляет до 10% от общего количества больных, у остальных имеет место II-IV стадия (UICC) заболевания. В крови у 50% больных со II стадией и у всех больных с III-IV стадией заболевания обнаруживаются циркулирующие опухолевые клетки, которые свидетельствуют о процессе метастазирования опухоли и не могут быть удалены хирургическим путем либо с помощью лучевой терапии. В то же время у больных КРР III-IV стадии имеют место микро- и макроскопические метастазы, которые или неполно удаляются во время хирургических вмешательств, или не удаляются вообще. Таким образом, можно говорить о том, что КРР является системным заболеванием в половине случаев II и во всех случаях III и IV стадии заболевания (В. Fisher 1967; Г.Н. Пестовская, 1968; Griffiths, 1973).

Основным методом лечения системной патологии является лекарственная терапия, в данном случае – цитостатическая химиотерапия (ХТ), а в последние годы также таргетная терапия моноклональными антителами. Выделяют следующие виды ХТ у больных КРР: адьювантную, периоперационную, ХТ метастатического КРР, химиорадиомодификацию (для усиления действия лучевой терапии используются редуцированные дозы капецитабина, фторафура).

Адьювантная ХТ – лечение, направленное на уничтожение микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости. Критерием эффективности адьювантной ХТ является 3-летняя безрецидивная выживаемость. Адьювантная ХТ используется у больных, радикально прооперированных по поводу КРР III стадии, и у пациентов с КРР II стадии с высоким риском развития рецидива заболевания. К факторам подобного риска относятся низкая степень дифференцировки опухолевых клеток (G₃); степень инвазии опухоли стенки кишки (T₄); перфорация опухоли и операция на фоне кишечной непроходимости; инвазия сосудов и нервов, выявленная при патогистологическом исследовании; исследование менее 12 регионарных лимфоузлов; высокий уровень РЭА через 4 нед после операции.

К стандартным режимам адьювантной ХТ относятся режимы, включающие 5-фторурацил (5-ФУ) с лейковорином (ЛВ), режим монокимиотерапии с капецитабином и режимы, в основе которых лежит использование оксалиплатина (К. Herdrich, H. Weinberger, 2012):

- режим клиники Mayo – ЛВ 20 мг/м², 5-ФУ 425 мг/м² болюсно 1-5-й день каждые 4 нед;
- режим клиники Roswell-Park – ЛВ 500 мг/м² 2 ч, 5-ФУ 500 мг/м² болюсно через 1 ч после ЛВ ежедневно 6 нед, 2 нед перерыв;
- режим de Gramont – ЛВ 200 мг/м² 2-часовая инфузия, 5-ФУ 400 мг/м², затем 5-ФУ 600 мг/м² 22-часовая инфузия 1-2-й день каждые 2 нед;
- FOLFOX-4 – оксалиплатин 85 мг/м² 1-й день, ЛВ 200 мг/м² 2-часовая инфузия, 5-ФУ 400 мг/м²

болюс, 5-ФУ 600 мг/м² 22-часовая инфузия 1-2-й день каждые 2 нед;

- FOLFOX-6 – оксалиплатин 85 мг/м² 1-й день, ЛВ 400 мг/м² 2-часовая инфузия, 5-ФУ 400 мг/м² болюс, 5-ФУ 2400 мг/м² 48-часовая инфузия 1-2-й день каждые 2 нед;

- FLOX – оксалиплатин 85 мг/м², 1-й день каждые 2 нед, ЛВ 500 мг/м² 2-часовая инфузия, 5-ФУ 500 мг/м² болюс еженедельно 6 нед, затем 2 нед перерыв;

- XELOX – оксалиплатин 130 мг/м² 1-й день 1 раз в 3 нед, капецитабин 1000 мг/м² 1-14-й день, 1 нед перерыв.

Следует отметить, что схема XELOX по своей онкологической эффективности аналогична схеме FOLFOX-4 и обладает рядом преимуществ, к которым относятся отсутствие необходимости проведения длительных инфузий с инфузозоматом и меньшая токсичность, особенно в отношении нейтропении (J. Cassidy, S. Clarke, E. Dkaz-Rubio et al., 2008).

Результаты использования различных схем адьювантной ХТ у больных КРР III стадии таковы: 3-летняя безрецидивная выживаемость в отсутствие лечения составляет 30-60%, на фоне схем с 5-ФУ и ЛВ – 62,3-65,8%, после платиносодержащих схем FOLFOX-4, FLOX, XELOX – 72,8; 71,3% и 72,1% соответственно (Н.Н. Семенов, 2009). Иринотекан для адьювантной ХТ КРР не используют из-за большой токсичности (исследования ACCORD-2, CALGB 89803).

Интересен опыт применения капецитабина в монорежиме в дозе 1250 мг/м². В исследовании X-ACT проводилось сравнение эффективности капецитабина и режима клиники Mayo у больных с III стадией процесса. Отмечена тенденция к более высокому уровню 5-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов, принимавших капецитабин, – 60,8% по сравнению с 56,7% у больных, получавших ХТ по режиму клиники Mayo (p=0,068). Отмечена также тенденция к более высокому показателю общей выживаемости – 71,4 против 68,4% (p=0,06) (Twelves et al., 2008). При использовании капецитабина профиль безопасности был статистически более благоприятен по таким показателям, как нейтропения, тошнота, стоматит, диарея, алоpecia. Единственным побочным эффектом, по которому лидировал капецитабин, являлся ладонно-подошвенный синдром, однако последний был обратим, а еще являлся предиктивным по отношению к эффективности лечения (W. Scheithauer et al., 2003). В аспекте безопасности терапии особенно выделялась группа больных старше 70 лет, где капецитабин по сравнению с комбинацией 5-ФУ+ЛВ показал преимущество в отношении нейтропении (4 против 31%) и стоматита (23 против 67%) (E. Diaz-Rubio et al., 2004).

Эффективность и безопасность схемы XELOX в адьювантном режиме сравнивались с таковыми комбинации 5-ФУ и ЛВ по схемам клиник Mayo и Roswell-Park (рандомизированное исследование NO 16968). Результаты показали сопоставимую с 5-ФУ + ЛВ безопасность XELOX по таким симптомам, как диарея, нейтропения, стоматит, и весьма умеренную нейротоксичность (Schmoll et al., 2007). Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 70,9 против 66,5% в пользу XELOX (p=0,0045) (Haller et al., 2009).



Б.В. Сорокин

В последние годы были предприняты попытки использовать бевацизумаб (моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов) в комбинации с платиносодержащими схемами для адьювантной ХТ больных КРР III стадии и II стадии с высоким фактором риска. Этому было посвящено исследование AVANT. Однако добавление бевацизумаба к схемам XELOX и FOLFOX не улучшило общей и безрецидивной выживаемости (рис. 1).

В лечении больных с IV стадией заболевания ХТ может выступать в качестве как периоперационной, так и самостоятельной схемы. Известно, что синхронные метастазы выявляют у 25-30% больных, а метастазы, т. е. после радикальной операции, – еще у 50% пациентов; у 30% больных метастазы обнаруживаются только в печени и в 75-90% случаев являются первично нерезектабельными. Кандидатами для хирургического лечения являются около 25% пациентов, остальные – кандидаты для ХТ (Chu et al., 2006; N. Cemeny et al., 2007; Van Cutsem et al., 2008).

Хирургическое лечение остается наиболее эффективным у больных с изолированными метастазами в печени (рис. 2).

Для прогноза лечения наиболее важно обеспечить уровень резекции R₀ (полный радикализм), уменьшить количество и размер метастазов, сохранив тем самым большее количество жизнеспособной паренхимы (необходимый минимум – 25-30%). Для этой цели была предложена периоперационная ХТ, эффективность которой проверена в рандомизированном исследовании EPOS. Последнее заключалось в проведении 6 курсов платиносодержащей ХТ до операции и столько же после операции. Результаты терапии сравнивались с таковыми у больных



Рис. 1

Мировой опыт лечения больных с печеночными метастазами КРР без химиотерапии

Автор	n	5-летняя выживаемость (%)	Медиана выживаемости (мес)
Sheele J. (1960-1992)	434	33.6	-
Nordlinger (1996)	1568	28	-
Jamison R. (1960-1987)	280	27	33
Fong (1985-1998)	1001	37	42
Iwatsuki (1999)	305	32	-
Патютко Ю.И. (1990-2008)	102	21.8	21

Рис. 2

контрольной группы, где ХТ не проводилась. Полная радиологическая регрессия составила 3,4%, частичная – 32,8%; 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе с ХТ – 42,4 против 33,2% в группе только хирургического лечения ($p=0,025$); наряду с эффективностью увеличилось и количество послеоперационных осложнений в 2 раза – 21,1 против 9,7%.

В дальнейшем морфологические исследования удаленных препаратов показали, что оксалиплатин вызывает дилатацию синусов, в то время как иринотекан – стеатогепатоз (J.N. Vauthey et al., 2006).

Включение в схему периоперационной ХТ бевацизумаба увеличило количество случаев регрессии опухоли: полной – 9%, частичной – 64% на 56 больных (Gruenberger et al., 2008). Но самым интересным оказался тот факт, что бевацизумаб достоверно снижал количество повреждений синусов при ХТ (рис. 3).

Таким образом, сегодня только хирургическое удаление печеночных метастазов дает больным шанс на длительную выживаемость. Кандидатами на такое лечение являются около 25% пациентов. Периоперационная ХТ улучшает выживаемость после резекции. Добавление бевацизумаба в схемы лечения увеличивает количество случаев ответа на лечение и уменьшает степень повреждения паренхимы печени.

Для больных КРР, которые имеют диссеминированные отдаленные метастазы, ХТ является единственным методом лечения, продлевающим жизнь. Намечился прогресс в ведении этих больных. За период с конца 1990-х до 2012 г. медиана выживаемости увеличилась в 2 раза – с 11,9 до 24 мес. Произошло это за счет включения в арсенал противоопухолевой терапии представителя III поколения препаратов платины оксалиплатина, ингибитора топоизомеразы-2 иринотекана, туморактивирующегося фторпиримидина капецитабина, а также появления таргетных препаратов, ингибирующих ростовые сигналы, направленные на пролиферацию клеток и ангиогенез опухоли, – цетуксимаба, панитумумаба и бевацизумаба.

Общая стратегия лечения больных с нерезектабельными метастазами КРР заключается в последовательном применении ХТ в 1, 2-й и 3-й линиях лечения.

В исследовании FOCUS было определено, что эффективность схем FOLFOX и FOLFIRI, использованных в последовательном режиме, одинакова; показано, что обе эти схемы превосходят по эффективности комбинацию 5-ФУ с ЛВ. Установлено также, что схема FOLFOX менее токсична, чем FOLFIRI; соответственно, первая была рекомендована в качестве 1-й линии, а вторая – 2-й линии терапии метастатического КРР (Seymour et al., 2007).

В рандомизированном исследовании G.O.N.O. оценивали эффективность одновременного использования всех трех препаратов (5-ФУ, оксалиплатин и иринотекан – схемы FOLFOXIRI (иринотекан 165 мг/м² 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² 1-й день, ЛВ 200 мг/м² 1-й день, 5-ФУ 3200 мг/м² 1-2-й день 48 ч каждые 2 нед). В исследовании участвовали 244 больных. Полученные результаты сравнивали с результатами использования схемы FOLFIRI. Оказалось, что использование такой схемы ХТ существенно увеличивает количество случаев регрессии (с 34 до 60%), R₀-резекций (с 12 до 36%), выживаемость до прогрессирования (с 6,9 до 9,9 мес), общую выживаемость (с 16,7 до 23,6 мес). Однако наряду с этим увеличивается и количество случаев токсичности III-IV ст.: диареи – с 12 до 20%, нейротоксичности – с 0 до 20%, нейтропении – с 20 до 50%, фебрильной нейтропении – с 3 до 5% (A. Falcone, 2007). В исследовании II фазы оценивали эффективность схемы FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом (5 мг/кг) у 57 больных. Эффективность лечения увеличилась: количество случаев регрессии составило 77%, медиана до прогрессирования возросла до 13,1 мес, токсичность III-IV ст. при этом снизилась: диарея отмечалась у 14% участников, нейтропения – у 50%, фебрильная нейтропения – у 2%, нейротоксичность – у 2% больных (Massi et al., 2009).

Таким образом, если поставлена задача максимально помочь больному с возможной резекцией печени, то использование схемы FOLFOXIRI, особенно в сочетании с бевацизумабом, возможно, однако необходимо быть готовым к лечению возникших осложнений.

Заслуживает внимания рандомизированное исследование GISCAD, дающее ответ на вопрос, возможна ли прерывистая ХТ. В этом исследовании одна группа больных получала ХТ по схеме FOLFIRI до прогрессирования, а другая – по схеме FOLFIRI с запланированными 2-месячными перерывами. Результаты показали, что между группами не было существенных различий в токсичности, количестве случаев объективного ответа (29 и 35%), выживаемости до прогрессирования (8,8 и 7,3 мес) и общей выживаемости (16,9 и 17,6 мес) (R. Labianca, 2006).

С появлением моноклональных антител к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR), таких как цетуксимаб и панитумумаб, был проведен целый ряд исследований по изучению эффективности комбинации этих антител с уже известными схемами ХТ: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX – в 1-й линии ХТ (рис. 4). Необходимое условие проведения такой терапии – отсутствие мутаций KRAS/BRAF.

Использование анти-EGFR антител приводит к увеличению количества случаев объективного ответа до 76%, что делает такие схемы особенно привлекательными для хирургов-гепатологов и дает возможность выполнять R₀-резекции. Повышаются также показатели выживаемости до прогрессирования и общей выживаемости.

Интересной находкой при исследовании подгрупп в испытании COIN было снижение эффективности лечения больных, получавших цетуксимаб со схемой XELOX, по сравнению с таковой на фоне схемы FOLFOX (рис. 5).

В других рандомизированных исследованиях изучали эффективность комбинации бевацизумаба с известными схемами в 1-й линии ХТ (рис. 6, 7).

Эти исследования показывают высокую эффективность комбинаций бевацизумаба с ХТ. И бевацизумаб, и цетуксимаб имеют схожие показатели безрецидивной выживаемости. В отношении общей выживаемости имеет место тенденция к более высоким показателям при использовании бевацизумаба. По количеству случаев объективного ответа и возможных резекций печени более предпочтителен цетуксимаб.

В то же время попытки использовать оба препарата в одних схемах ХТ не только не показали улучшения, но даже ухудшили результаты лечения (рандомизированные исследования PACCE и CAIRO-2).

Важными испытаниями можно назвать ретроспективное исследование BRITE (2007) и рандомизированное исследование ARIES (2012), в которых была доказана возможность использования бевацизумаба во 2-й линии ХТ после его применения в 1-й линии.

Ответ на вопрос, какое моноклональное антитело нужно использовать в 1-й линии ХТ, должен учитывать наличие мутационного статуса генов KRAS/BRAF, а также специфического профиля токсических проявлений, характерных для каждого из этих препаратов (риск осложнений и переносимость). Напомним, что для цетуксимаба это кожная сыпь (около 80% случаев) и гипомагнемия, а для бевацизумаба – артериальная гипертензия 2-3 ст., риск кровотечений, тромбоз вен.

Таким образом, можно говорить о том, что выбор схемы ХТ может зависеть от возраста, сопутствующих заболеваний, цели, поставленной онкологом, – лечить больного с акцентом на максимальное продление жизни с использованием более токсичных схем ХТ и последующей операцией или же продлить жизнь с минимальной токсичностью. Для решения первой задачи можно использовать схему ХТ FOLFOXIRI или FOLFIRI с цетуксимабом (при «диком» типе генов KRAS/BRAF), во 2-й линии – FOLFOX/XELOX с бевацизумабом. В случае другой цели – максимально продлить жизнь пациента с минимальной токсичностью – в 1-й линии могут быть использованы схемы ХТ с бевацизумабом с 2-месячным перерывом, у лиц старше 75 лет – бевацизумаб с капецитабином. Во 2-й линии может быть опять использована ХТ с бевацизумабом или

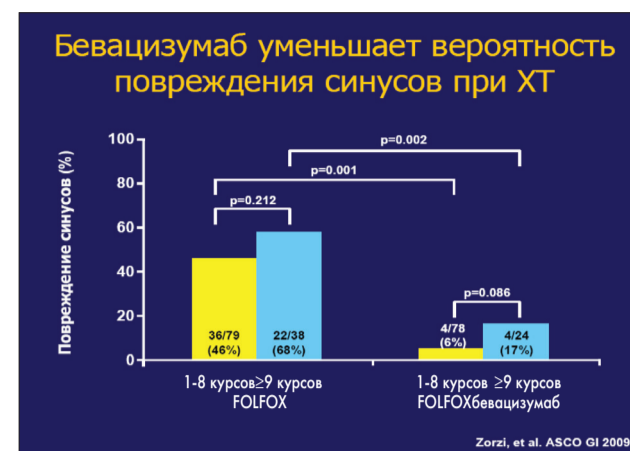


Рис. 3

Режим	N pts	RR	PFS, m	OS, m	Source
CRYSTAL					
FOLFIRI + cetux.	670	44% 71%	8,7 9,9	20,0 23,5	Lancet Oncol 2010.11(1)
COIN					
FOLFOX/XELOX + cetux.	362 367	57% 64%	8,6 8,6	17,9 17,0	Maughan T et al. Lancet 2011 377:2103-14
OPUS					
FOLFOX + cetux.	73 61	39% 76%	7,2 7,7	18,5 22,8	Douillard J et al. Clin. Oncol. 28(31)
PRIME					
FOLFOX + panit.	331 325	48% 55%	8,0 9,6	18,8 NR	J Clin Oncol 2011. 29(4)

Рис. 4

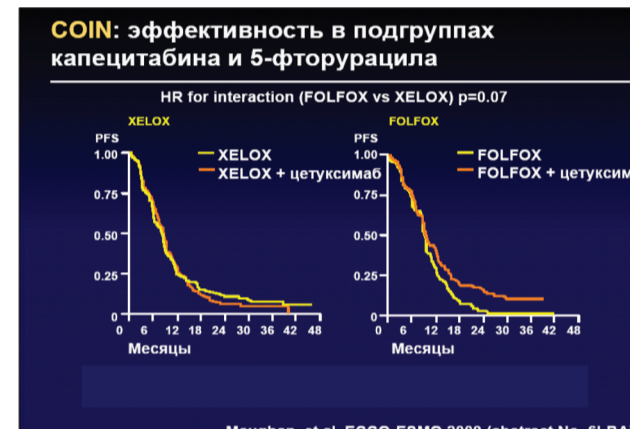


Рис. 5

Режим	N	6-х	RR	PFS, m	OS, m	Source
Study 2107						
IFL + beva.	411 402	35% 45%	6,2 10,6	15,6 20,3	HR = 0,54; p=0,0001	H. Hurwitz, NEJM 2004
XELOX-1/ N016966						
FOLFOX/XELOX + beva.	701 699	38% 38%	8,0 9,4	19,9 21,3	HR = 0,83; p=0,0023	L. Saltz, JCO 2008
AGTG MAX						
Capc + beva	156 157	28 23	5,6 8,8	13,4 15,7	HR = 0,63; p=0,001	Price et al. ASCO GI 2011

Рис. 6

	Бевацизумаб+ FOLFOX	Бевацизумаб+FOLFIRI
Общий ответ (%)	57,0	50,0
Медиана до Прогрессирования (мес)	9,9	9,5
Медиана общая (мес)	24,3	26,3
1-год. выживаемость (%)	83,0	82,0

Рис. 7

схемы ХТ с цетуксимабом или панитумумабом (при «диком» типе генов KRAS/BRAF).

Мы с надеждой смотрим в будущее и надеемся на возросшие возможности таргетной терапии, на то, что попадание новых препаратов в цель будет максимально точным.

Список литературы находится в редакции.